

01

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication : **2 596 989**
à utiliser que pour les
commandes de reproduction

⑫ N° d'enregistrement national : **86 05277**

⑬ Int Cl⁴ : A 61 K 33/00.

⑭

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑮ Date de dépôt : 14 avril 1986.

⑯ Priorité :

⑰ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 42 du 16 octobre 1987.

⑱ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑴ Demandeur(s) : L'AIR LIQUIDE S.A. pour l'étude et l'ex-
ploitation des procédés GEORGES CLAUDE. — FR.

⑵ Inventeur(s) : Gérard Mondain-Monval.

⑶ Titulaire(s) :

⑷ Mandataire(s) :

⑸ Produit de radiosensibilisation des tissus biologiques en radiothérapie.

⑹ L'invention concerne un produit de radiosensibilisation
des tissus en radiothérapie.

Ce produit constitué par un mélange gazeux contenant au
moins de l'oxygène et du protoxyde d'azote, est applicable
dans la radiothérapie du cancer.

R 2 596 989 - A1

La présente invention concerne un produit de radiosensibilisation des tissus biologiques en radiothérapie.

On sait que les cellules bien "oxygénées" sont plus sensibles aux radiations et qu'au contraire l'anoxie diminue la radiosensibilité. Or les cellules tumorales sont souvent peu "oxygénées" donc
5 peu sensibles aux radiations thérapeutiques.

L'oxygénothérapie hyperbare permet d'augmenter l'oxygénation des cellules tumorales et par conséquent de les rendre plus vulnérables aux rayonnements, et améliorer ainsi l'efficacité d'une irradiation thérapeutique. Il a donc été développé une thérapeutique combinant radiothérapie et oxygénothérapie hyperbare, selon laquelle le patient est placé sous oxygène dans un caisson hyperbare monoplace
15 transparent aux radiations et placé sous le générateur de rayonnement (X ou γ - cobalt).

Mais le développement de cette thérapeutique est ralenti par le coût et la lourdeur de mise en oeuvre et de l'équipement :
20 caisson hyperbare, protocole et surveillance à distance du patient placé dans le caisson et sous irradiation, processus de compression et décompression, précaution de sécurité en raison de l'emploi d'oxygène pur dans le caisson, etc...

Afin d'augmenter l'oxygénation des cellules sans employer l'oxygénothérapie hyperbare, on a proposé l'oxygénothérapie "normobare". Cette thérapeutique consistant en l'inhalation par le patient à la pression ambiante non plus de l'air mais de l'air suroxygéné voire
30 de l'oxygène pur, représente déjà une première amélioration, mais ne permet d'augmenter que légèrement la quantité d'oxygène disponible dans le sang et les tissus.

Aussi, il a été recherché un moyen efficace de radiosensibiliser les cellules à traiter par radiothérapie.
35

Un mélange gazeux contenant au moins de l'oxygène et du protoxyde d'azote permet d'obtenir cet effet de manière très satisfaisante.

On a constaté que le protoxyde d'azote constitue un radiosensibilisateur sélectif ou différentiel entre les cellules saines et tumorales, cellules nerveuses lipidiques et membranes cellulaires protéiniques etc...
40

Le produit de radiosensibilisation est inhalé par le patient soumis à la radiothérapie. Cet emploi nouveau du protoxyde
45

d'azote ne pose aucun problème particulier au corps médical. En effet, ce dernier utilise couramment le protoxyde d'azote en anesthésie et analgésie, et en a par conséquent une parfaite connaissance sur les plans physiologiques, sécurité, matériel et technique d'emploi.

5 L'intérêt d'un produit de radiosensibilisation des tissus constitué par un mélange gazeux contenant au moins 50 % en volume de protoxyde d'azote, de préférence 50 à 80 % en volume, et au moins 20 % en volume d'oxygène a été apprécié.

10 Le produit de radiosensibilisation des tissus biologiques peut se présenter sous forme d'un mélange binaire constitué par de l'oxygène et du protoxyde d'azote, préparé soit à l'avance en pré-mélange, soit ex-temporaneamente au moyen d'un mélangeur protoxyde
15 d'azote-oxygène, par un mélangeur dit de sécurité qui délivre un mélange gazeux dont la teneur en oxygène est au minimum de 20 % en volume.

Le produit de radiosensibilisation des tissus biologiques
20 peut aussi se présenter sous forme d'un mélange ternaire constitué par de l'oxygène, du protoxyde d'azote et le complément à 100 en volume par un gaz inerte, choisi parmi l'azote, l'argon, le krypton, le xénon et l'hélium.

25 Les deux types de mélanges binaire et ternaire peuvent être préconditionnés sous des pressions compatibles avec le maintien des mélanges sous forme gazeuse.

30 L'administration du mélange gazeux contenant du protoxyde d'azote est réalisée par inhalation à l'aide de matériels simples et peu coûteux, par exemple du type masque et sonde d'intubation.

On fait respirer le produit de radiosensibilisation au patient préalablement au traitement d'irradiation, pendant une durée
35 de 15 à 30 minutes pour atteindre la saturation des tissus biologiques.

Les différents tissus seaturent ou se désaturent en protoxyde d'azote plus ou moins rapidement. Schématiquement on peut classer les tissus en trois catégories principales selon leur constante
40 de temps saturation - désaturation. Les tissus de première catégorie ont une constante de temps de l'ordre de 5 minutes, pour la deuxième catégorie la constante de temps est de l'ordre de 15 minutes et pour la troisième catégorie cette constante atteint l'ordre d'une heure.

45 Ce paramètre "temps" peut être mis à profit de la manière suivante : par exemple après une heure d'inhalation d'un mélange gazeux riche en protoxyde d'azote, c'est-à-dire contenant plus de 50 %

de ce gaz, on peut considérer que l'organisme est saturé. Si l'on interrompt l'inhalation de protoxyde d'azote, au bout de 5 minutes, on peut estimer que la première catégorie de tissus aura éliminé le protoxyde d'azote et par conséquent si l'on procède alors à une irradiation, ces tissus ne contenant plus de protoxyde d'azote seront moins vulnérables, alors que les tissus des 2ème et 3ème catégorie contenant encore du protoxyde d'azote seront radiosensibilisés et détruits par le rayonnement. Cet exemple met en évidence l'effet différentiel ou sélectif que l'emploi du protoxyde d'azote permet d'obtenir dans cette application, en particulier dans les traitements des cancers par radiothérapie.

En outre, le facteur de différenciation résulte aussi de la solubilité du protoxyde d'azote selon le type de tissus cellulaires saines ou tumorales, lipidiques ou protéiniques.

Une irradiation débutée après 30 minutes d'arrêt de l'inhalation du protoxyde d'azote, est efficace sélectivement sur les tissus de la troisième catégorie.

L'inhalation du produit de radiosensibilisation peut être poursuivie au cours de l'irradiation quand on veut atteindre une forte concentration en protoxyde d'azote, soit dans le cas d'irradiation intense per-opératoire, et soit d'une manière plus générale dans les cas où l'on peut délimiter la zone d'irradiation.

L'effet radiosensibilisant de l'inhalation d'un mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène a été mis en évidence sur des lots de souris saines. On a contrôlé l'effet de l'irradiation sur l'animal entier, inhalant un mélange non hypoxiant de protoxyde d'azote - oxygène (N_2O-O_2). L'irradiation a été délivrée par une source de cobalt 60. Les souris sont mises dans une boîte transparente aux rayonnements, compartimentée en 30 logettes percées chacune d'orifices de ventilation sur la face postérieure. Le dispositif est placé à 1 mètre de la source dans le champ d'irradiation. Pour assurer l'inhalation du mélange à tester la boîte est hermétiquement enfermée dans un sac plastique mince et ventilé à 5 lit/min par le mélange gazeux qui est rejeté dans une cheminée d'évacuation. Dans toutes les expériences, l'exposition des souris à un mélange donné a toujours débuté 30 minutes avant le début de l'irradiation. Le résultat a été jugé par la mortalité pendant les 30 premiers jours.

Il a été effectué quatre séries d'expériences dont les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

TABLEAU

| Série | Nature du mélange | Irradiation | | | | Morts dans les 30 jours | | Expé- rience N° |
|---|--|-----------------|------------|--------------------------|--------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| | | Nb de souris | Dose Gy | Inten- sité Gy/min | Durée min | Nb | délai moyen jours | |
| I | Air (témoins) N_2O 76% O_2 24% | 30 a | 8,5 | 0,65 | 13,08 | 23 | 12,1 | 1 |
| | | 30 a | 8,0 | 0,65 | 12,30 | 15 | 15,3 | 2 |
| | | 30 a | 7,5 | 0,65 | 11,29 | 5 | 13,3 | 3 |
| | | 30 a | 8,0 | 0,65 | 12,30 | 17 | 13,7 | 4 |
| | | 30 a | 8,5 | 0,65 | 13,08 | 28 | 11,5 | 5 |
| | | 30 a | 8,0 | 0,65 | 12,30 | 23 | 13,0 | 6 |
| | | 30 a | 7,5 | 0,65 | 11,29 | 14 | 13,0 | 7 |
| II | Air (témoins) N_2O 76 % O_2 24% | 30 b | 9,0 | 0,63 | 14,29 | 20 | 15,2 | 8 |
| | | 30 b | 8,5 | 0,63 | 13,49 | 9 | 15,4 | 9 |
| | | 30 b | 8,0 | 0,63 | 12,70 | 6 | 14,5 | 10 |
| | | 30 b | 7,5 | 0,63 | 11,90 | 3 | 22,3 | 11 |
| | | 30 b | 8,5 | 0,63 | 13,49 | 26 | 14,0 | 12 |
| | | 30 b | 8,0 | 0,63 | 12,70 | 23 | 14,1 | 13 |
| | | 30 b | 7,5 | 0,63 | 11,90 | 13 | 15,3 | 14 |
| III | Air (témoins) N_2O 76% O_2 24% | 30 b | 7,5 | 0,61 | 12,30 | 7 | 14,4 | 15 |
| | | 30 b | 7,5 | 0,61 | 12,30 | 12 | 13,75 | 16 |
| IV | Air (témoins) N_2O 76% O_2 24% | 30 b | 8,5 | 0,59 | 14,41 | 5 | 14,0 | 17 |
| | | 30 b | 8,0 | 0,59 | 13,56 | 4 | 12,1 | 18 |
| | | 30 b | 8,5 | 0,59 | 14,41 | 27 | 13,8 | 19 |
| | | 30 b | 8,0 | 0,59 | 13,56 | 17 | 12,5 | 20 |
| a : Souris albinos femelles, Souche 17 de l'Institut Curie, âge : 4 mois, poids : 22 à 24 g. b : Souris mâles, Souche CD1, production V.A.F. de Charles River, âge 3 mois, poids : 25 à 30 g. Gy: Gray unité d'irradiation. | | | | | | | | |

Sur ce tableau, la comparaison entre les expériences iso-

doses dans l'air et dans le mélange N_2O/O_2 montre que, dans tous les cas, l'inhalation de protoxyde d'azote entraîne une radiosensibilisation.

- Plus précisément, la première série d'expériences donne les
- 5 doses léthales à 50 p. cent sur 30 jours,
- II. 50 \pm 2 G, suivantes
- 8,10 \pm 0,15 Gy dans l'air
- 7,55 \pm 0,15 Gy dans le mélange N_2O/O_2
- 10 La différence est très significative $p < 0,001$.
- La deuxième série a donné de même
- 8,60 \pm 0,15 Gy dans l'air
- 7,60 \pm 0,15 Gy dans le mélange N_2O/O_2 , la différence est
- 15 également très significative $p < 0,001$.

Les deux dernières séries d'expériences ont servi à confirmer les premiers résultats et l'on constate que ces résultats sont très comparables.

- 20 Ainsi, de façon très significative ($p < 0,001$) l'inhalation d'un mélange à 76 % N_2O /24 % O_2 rend la toxicité de l'irradiation, dans les conditions des expériences 10 pour cent plus forte, environ, en présence de protoxyde d'azote.
- 25 Cet effet radio-sensibilisant du protoxyde d'azote peut être utilisé pour accroître l'efficacité de la radiothérapie.

REVENDICATIONS

1. Produit de radiosensibilisation des tissus en radiothérapie du cancer, caractérisé en ce qu'il est constitué par un mélange gazeux contenant au moins de l'oxygène et du protoxyde d'azote.
2. Produit de radiosensibilisation des tissus en radiothérapie du cancer, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange gazeux contient au moins 50 % en volume de protoxyde d'azote.
3. Produit de radiosensibilisation des tissus en radiothérapie du cancer, selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le mélange gazeux contient de 50 à 80 % en volume de protoxyde d'azote.
4. Produit de radiosensibilisation des tissus en radiothérapie du cancer, selon une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient au moins 20 % en volume d'oxygène.
5. Produit de radiosensibilisation des tissus en radiothérapie du cancer selon une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le mélange gazeux sous forme de mélange binaire est constitué par de l'oxygène et du protoxyde d'azote.
6. Produit de radiosensibilisation des tissus en radiothérapie du cancer selon une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le mélange gazeux sous forme ternaire constitué par de l'oxygène et du protoxyde contient en outre un gaz inerte en complément à 100.
7. Produit de radiosensibilisation des tissus en radiothérapie du cancer, caractérisé en ce que le gaz inerte est choisi parmi l'azote, l'argon, le krypton, le xénon et l'hélium.
8. Produit de radiosensibilisation des tissus en radiothérapie du cancer, selon une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que le produit est préconditionné sous pression.